

DEREGLĂRILE METABOLICE ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C ȘI AFECȚIUNILE ZONEI GASTRODUODENALE

THE METHABOLIC DISFUNCTIONS AND AFECTIIONS OF GASTRODUODENAL ZONE IN CHRONIC HEPATITIS C

Rezumat

În hepatita cronică virală C destul de frecvent au fost depistate leziuni eroziv-ulceroase în zona gastroduodenală (74,60%) și mai rar - gastritele cronice (25,40%) cu grad înalt de diseminare cu *Helicobacter pylori* în mucoasa gastrică. Afecțiunile gastrice și duodenale depistate la pacienții cu hepatită cronică virală C, au mecanisme patogenetice complexe și depind nu numai de infecția *Helicobacter pylori*, dar și de persistența virusului C, de dereglările imunologice în sistemul antioxidant, de peroxidare lipidică etc.

Tatiana GHELMICI, Iulianna LUPAȘCO, Vlada-Tatiana DUMBRAVA, Vera GRATII
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Laboratorul Gastroenterologie

Summary

In chronic viral hepatitis C, there were more often found erosive-ulcerous injuries (74.60%) than in chronic gastritis (25.40%) with an increased dissemination degree with Hp in the gastric mucous

membrane. Gastric and duodenal illnesses identified in the chronic viral hepatitis C, have complex pathogenic mechanisms and depend not only on the *Helicobacter pylori* infection, but also on the persistence of the C virus, immunologic changes, in the antioxidant system and on the fat peroxidation and others.

Hepatită cronică virală C (HCV C) este una dintre cele mai importante probleme în medicina contemporană. După datele OMS [1] cantitatea pacienților infectați cu virus hepatic C (VHC) crește permanent în toate țările ale lumii și constituie 170mln de oameni (circa 3% din populația globului pământesc). În Germania și în Olanda frecvența depistării HCV anticorpi variază de la 0,4% până la 0,9%, în Italia - 1,4% – 3,8%, în Egipt – 30 – 40% [2].

HCV C afectează preponderent pacienții cu vârsta aptă de muncă, posedă o rată înaltă de cronicizare (75-85%) și de transformare a HCV în ciroză hepatică (5-30%) și mai rar în hepatocarcinom. În Republica Moldova patologia hepatică este cea mai răspândită boală, mortalitatea din cauza cirozei hepatice (CH) se plasează pe locul al III-a din mortalitatea generală a populației.

Una dintre particularitățile a HCV C o prezintă manifestările extrahepatice multiple [3,4,5], care se caracterizează prin afecțiunile rinichilor, ale glandei tiroide, pielii, hematologice, cardiace, etc. Cea mai frecventă cauză a mortalității bolnavilor cu CH este hemoragia digestivă superioară, cauzată de hemoragiile nu numai din varicele esofagiene, dar și din eroziunile multiple ale mucoasei gastrice și duodenale. În același timp mecanismele patogenetice leziunilor gastroduodenale la pacienții cu patologie hepatică sunt studiate insuficient.

Este binecunoscut faptul că eroziunile gastroduodenale prezintă defecte superficiale ale mucoasei stomacului și duodenului, care sunt limitate de stratul muscular și care se cicatrizează fără formare cicatricelor fibroase [6]. Diagnosticarea eroziunilor se realizează prin metode fibroendoscopice și histologice, dar nu există un paralelism în rezultatele colectate. Eroziunile se divizează în: acute (simple,

plate, incomplete), care se localizează în fundul stomacului și cronice (bombate, tumefiate, complete, varioleforme), care mai frecvent (86%) afectează regiunea antrală a stomacului. Acest tip de eroziuni gastrice, de obicei, depinde de infectarea cu *Helicobacter pylori* (Hp) și se asociază cu duodenita erozivă. Hemoragia digestivă superioară este cea mai frecventă complicația a eroziunilor în zona gastroduodenală, chiar la pacienții cu ficatul normal. Dar ce se întâmplă, dacă patologia dată se asociază cu hepatitele sau cu cirozele hepatice? E clar că frecvența hemoragiilor crește evident. Mecanismele patogenetice ale leziunilor ulceroase în stomac și în duodenul sunt multiple și complexe [6]. În acest proces participă, în primul rând, Hp [7,8,12,13], factorii psihoemoționali, dereglările în statutul imun și cel hormonal, activarea oxidării lipidice și dezechilibrul în sistemul antioxidant [9,15]. Un rol important îl are și folosirea etanolului în exces, a medicamentelor nonsteroidiene și persistența virusului hepatic C în sânge și în mucoasa gastrică.

Scopul studiului nostru constă în aprecierea datelor clinicoimunologice și biochimice, inclusiv și cercetarea activității peroxidării lipidelor (POL) și a sistemului antioxidant (SAO) în mucoasa gastrică la pacienții cu HCV C, în asociere cu leziunile gastrice și duodenale.

Material și metode

Au fost cercetate 63 de bolnavi cu HCV C, 39 bărbați, 24 femei, cu vârsta de la 18 până la 60 ani. Diagnosticul hepatitei cronice a fost stabilit pe baza datelor clinice și de laborator, cu aprecierea sindroamelor hepatice de bază. La toți pacienții a fost constatată prezența anti HCV anticorpi (ELISA II), și ARN HCV (metoda PCR). Concomitent au fost făcute:

ultrasonografia cavității abdominale, gama-scintigrafia ficatului, în caz de necesitate – biopsia hepatică, cu evaluarea indicelui activității histologice. Evaluarea mucoasei gastrice a fost efectuată prin metode endoscopice și histologice. Pacienții au fost testați paralel la prezența Hp prin două metode - histologică și ureazică rapidă, cu aprecierea gradului diseminării Hp în mucoasa gastrică [18,19]. De asemenea la toți bolnavii a fost estimată activitatea aldehidei malonice în mucoasa gastrică, ca marker al activității peroxidării lipidice (POL). Pentru aprecierea funcției sistemului antioxidant (SAO) au fost studiate superoxidismutaza, catalaza, citohromoxidaza [11, 12, 13, 14, 15]. Prezența Hp și a markerilor POL/SAO a fost stabilită până și după eradicarea Hp cu medicamentele din prima linie, după MAASTRICHT 2000. Lotul martor a fost constituit din 30 de persoane practic sănătoase, fără anamneză agravată (fără patologie hepatică, digestivă, diabet zaharat, patologie cardiacă și obezitate). Normativele biochimice și imunologice (ALT, AST, IgA, IgM, IgG, T-tfr, T-tfc, B-limfocite) prezentate în studiu au fost elaborate în clinica dnei profesor universitar V-T. Dumbrava de către conferențiarul cercetător, dna Iulianna Lupășco.

Rezultatele obținute

Pacienții cu HCV C au fost divizați în 2 grupe. Primul grup a fost constituit din 16 pacienți cu HCV asociată cu gastrita cronică, în grupul 2 (47) au fost incluși bolnavii cu HCV C, asociată cu gastrita cronică și duodenita erozivă. La pacienții din grupul 2 hepatomegalia a fost depistată la o 100% de pacienți (47), sindromul dolo sub rebordul costal drept a fost determinat la 38% (18), splenomegalie - la 36% (17) dintre bolnavii investigați. La pacienții din grupa discutată a fost atestată și prezența refluxului gastroduodenal - 48,94% (24), preponderent la bărbați - 44,68% (21). Pacienții cu gastritele cronice din grupul 1 mai frecvent au acuzat grețuri - 25% (4), în comparație cu cei din grupul 2 - 17% (8).

La bolnavii cu HCV C din ambele grupe procesul hepatic se manifestă prin activitate înaltă a ALT ($1,72 \pm 0,4$ mmol/o/l, $p < 0,001$; $1,85 \pm 0,19$ mmol/o/l, $p < 0,001$) și AST ($0,89 \pm 0,2$ mmol/o/l, $p < 0,001$; $0,87 \pm 0,09$ mmol/o/l, $p < 0,001$) versus lotul martor.

Studierea imunoglobulinelor din grupul 1 a relevat majorarea concentrației IgA $3,06 \text{ g/l} \pm 0,84$, $p < 0,001$; IgM $2,54 \pm 0,57 \text{ g/l}$, $p < 0,001$, IgG $17,43 \pm 1,23 \text{ g/l}$, $p < 0,001$, în

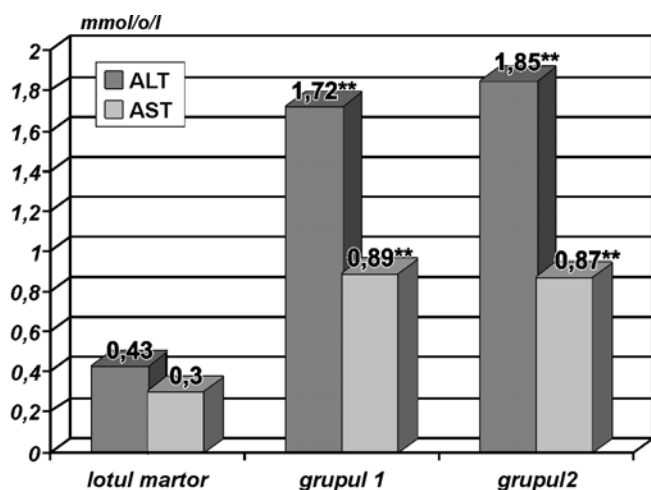


Fig 1. Activitatea transaminazelor la bolnavii cu HCV C, asociată cu diferite forme leziunilor mucoasei gastrice și duodenale

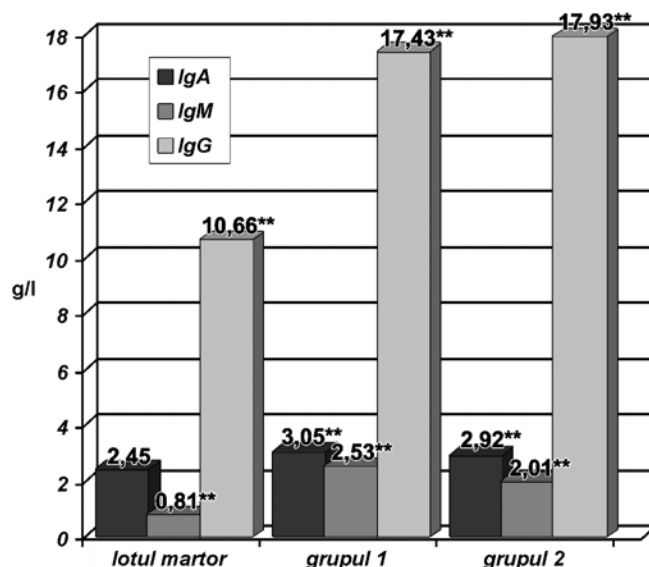


Fig 2. Imunoglobulinele la bolnavii cu HCV C, asociată cu diferite forme ale leziunilor mucoasei gastrice și duodenale

comparație cu datele pacienților sănătoși. Aceleași modificări au fost determinate și la bolnavii cu HCVC asociată cu leziuni erozive în zona gastroduodenală (IgA $2,92 \pm 0,2 \text{ g/l}$, $p < 0,001$; IgM $2,01 \pm 0,13 \text{ g/l}$, $p < 0,001$, IgG $17,93 \pm 0,65$, $p < 0,001$).

La pacienții din grupele studiate a fost apreciată majorarea limfocitelor T-actieve în grupul 1 ($45 \pm 4,6\%$, $p < 0,001$), în grupul 2 ($45 \pm 2,52\%$, $p < 0,001$), concomitent cu diminuarea limfocitelor T-tfc ($7,17 \pm 2,9\%$, $p < 0,001$ și $8,97 \pm 1,25\%$, $p < 0,001$) corespunzător.

Prezența Hp a fost determinată la 30 de subiecți sănătoși și la o treime dintre ei (33,33% (10)) a fost depistată infecția Hp de grad ușor (+). La bolnavii cu HCVC și gastrita cronică infecția de Hp cu diseminarea moderată (++) în mucoasa gastrică a fost descoperită în 35,5% (6), iar grad înalt (de la +++ până la +++) de diseminare a fost confirmat în 62,5% (10) cazuri. La pacienții cu HCVC și eroziuni în zona gastroduodenală majoritatea au avut grad înalt de diseminare a mucoasei gastrice - 70,21% (33), grad moderat a fost determinat în 25,53% (12) cazuri și numai 2 pacienți (4,26%) au avut grad ușor de diseminare a infecției Hp. În același timp, savanții din Rusia (Sanct Petersburg) au depistat prezența Hp cu grad înalt de diseminare la $83,3 \pm 6,8\%$ dintre subiecții sănătoși și numai la 76,3% cu HCVC [25].

După tratament antibacterian, eradicarea Hp din mucoasa gastrică la pacienții din grupul 1 a fost determinată la toți bolnavii cu grad moderat de diseminare 100% (6). La subiecții din grupa discutată cu diseminare înaltă, eliminare completă a Hp a fost înregistrată în 30% (3) cazuri, la ceilalți pacienți s-a micșorat evident gravitatea infecțiozității a mucoasei gastrice cu Hp - în 70% (7) cazuri. La bolnavii din grupul 2, cu leziuni ulcero-erozive în zona gastroduodenală, după tratament antihelicobacterian au fost colectate următoarele date: la majoritate subiecților cu grad ușor-moderat de diseminare eliminare Hp a fost completă în 92,86% (13), iar la cei cu diseminarea înaltă eradicarea Hp a fost confirmată la 78-79% (26) de pacienți. La bolnavii cu grad înalt de diseminare, la care eliminare Hp nu a fost obținută în 21,21% (7), gravitatea infecțiozității mucoasei gastrice cu Hp s-a micșorat evident.

La bolnavii cu HCV C asociată cu afecțiuni gastroduodenale a fost apreciată activitatea peroxidării lipidice (aldehida malonică ca markerul accelerării proceselor de POL) și a fermenților

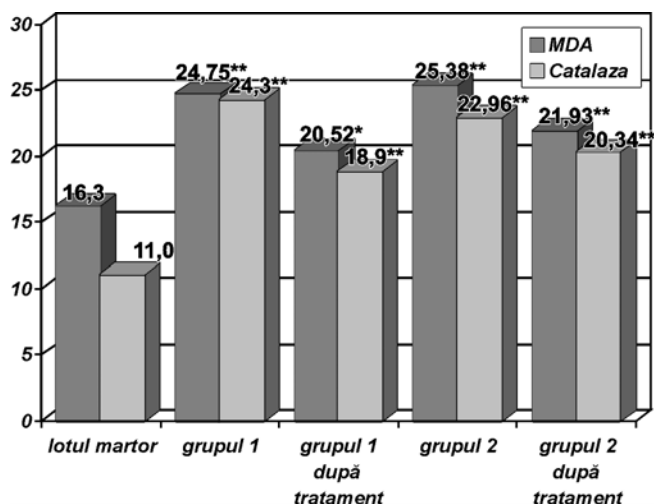


Fig 3. Activitatea dialdehidei malonice și a catalazei la pacienții cu hepatită cronică virală C, asociată cu diferite leziuni gastrice și duodenale

sistemului antioxidant (superoxidismutaza, catalaza și citohrom-oxidaza) până și după tratamentul antihelicobacterian. Datele prezentate în Fig.3 confirmă majorarea activității MDA ($24,75 \pm 1,38$, $p < 0,001$), a catalazei ($24,3 \pm 1,63$, $p < 0,001$), concomitent cu micșorarea SOD ($2,75 \pm 0,21$, $p < 0,001$) citohrom-oxidazei ($4,14 \pm 0,23$, $p < 0,001$), versus datelor corespunzătorii în lotul martor. După tratamentul antihelicobacterian activitatea MDA ($20,52 \pm 1,11$, $p < 0,001$) și a catalazei ($18,9 \pm 1,29$, $p < 0,001$) s-a redus în comparație cu datele corespunzătoare până la tratamentul. În același timp, normalizarea fermenților studiați până la indicele lotului martor nu a fost obținută. Activitatea CO, după eradicarea Hp, s-a majorat evident $4,82 \pm 0,23$, $p < 0,005$, dar nu până la limitele normei.

La bolnavii cu HCV C și cu eroziuni în regiunea stomacului și a duodenului (grupul 2) de asemenea a fost apreciată activitatea înaltă a MDA ($25,38 \pm 0,83$, $p < 0,001$) și a catalazei ($22,96 \pm 0,84$, $p < 0,001$), paralel cu micșorarea SOD ($2,68 \pm 0,12$, $p < 0,001$) și a citohrom-oxidazei ($4,23 \pm 0,15$, $p < 0,001$), versus lotul martor. Tratamentul antibacterian a provocat diminuarea activității MDA ($21,93 \pm 0,78$, $p < 0,001$) și majorarea SOD ($3,34 \pm 0,13$, $p < 0,001$) și a citohrom-oxidazei ($4,87 \pm 0,16$, $p < 0,001$), în comparație cu datele corespunzătoare până la tratamentul administrat.

Discuția rezultatelor obținute

Datele obținute au demonstrat frecvența înaltă a leziunilor ulcero-erozive ale mucoasei gastrice și duodenale – 74,60% (47) la pacienții cu HCV C (grupul 2). Aceste afecțiuni posibil prezintă nu numai defecte mici superficiale, dar sunt manifestări a unui proces ulcero-eroziv deosebit, profund în zona gastro-duodenală, la apariția căruia participă un complex de factori patogenetici diferiți. La majoritatea pacienților cu HCVC a fost depistată diseminarea Hp înaltă în mucoasa gastrică. Gradul infecțiozității cu Hp influențează expresivitatea procesului infiltrativ în mucoasa gastrică cu neutrofile, limfocite, plasmocite, macrofage (30) și are un efect evident asupra apariției procesului în zona gastroduodenală (18). Persistența Hp în HCVC este cauzată, posibil, de următorii factori:

- 1) anticorpi anti-Hp nu posedă efect eliminător la o parte dintre pacienți cu leziuni ulcero-erozive ale stomacului și ale duodenului;
- 2) un strat de mucus gros acoperă bacteria Hp și o protejează contra acțiunii bactericide a anticorpilor;

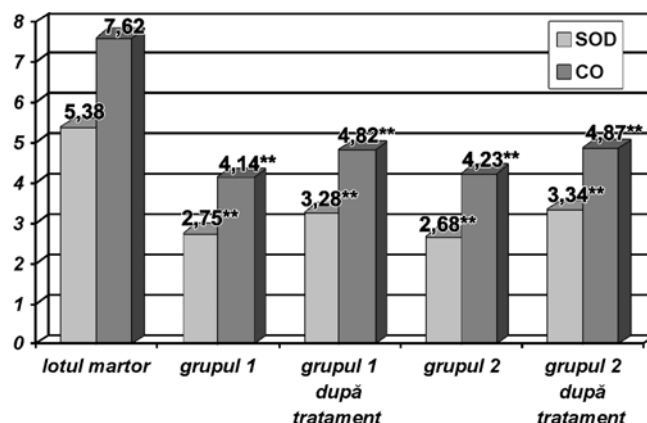


Fig 4. Activitatea superoxidismutazei și a citocrom-oxidazei la pacienții cu hepatită cronică virală C asociată cu diferite leziuni gastrice și duodenale

3) imunodeficiența relativă a IgA sau dereglarea secreției IgG în lumenul gastric (31);

4) o importanță mare o are și mimicria antigenică a Hp [19].

În toate ștamurile a Hp prezintă genul vacA, care codează formarea citotoxinei vacuolizante, care distruge celulele epiteliale ale mucoasei gastrice. În același timp, nu toate ștamurile ale Hp conține genul cagA (cytotoxin associated gene), care codează formarea proteinei cagA, care, la rândul său, este asociată cu patogenia ulcerelor gastrice și duodenale, cu cancerul stomacal și limfoamele. Proteina cagA influențează eliberarea interlekinelor IL8, IL18, IL1, TNF, IFN-gamma, proteina monocitară hemottractantă (MHP-1) din celulele epiteliale gastrice, care provoacă apariția infiltratului inflamator cu neutrofile și cu monocite [7,20].

În Republica Moldova, după datele studiului realizat de către dna Elena Creangă [21], genotipul cagA are o frecvență înaltă printre pacienții cu ulcere duodenale, ce cauzează o agresivitatea deosebită a Hp cu proprietăți citolitice agresive.

În patogenia leziunilor eroziv-ulceroase ale stomacului și ale duodenului, pe lângă Hp, posibil, participă și activitatea procesului hepatic cu prezența ARN HCV în mucoasa gastrică [10]. Un rol important în apariția afecțiunilor mucoasei gastroduodenale îl are și stresul oxidativ, care provoacă leucocitele din infiltratul celular al mucoasei. Activitatea metabolismului lipooxygenazic, a acidului arahidonic se caracterizează prin acumularea radicalilor liberi de oxigen. Datele obținute în studiul prezentat au indicat o activitate înaltă a MDA în mucoasa gastrică, paralel cu diminuarea fermenților antioxidanți, ceea ce și a cauzat leziuni frecvente în mucoasa gastrică și în cea duodenală. Acumularea formelor active de oxigen, a peroxidelor în mucoasa gastrică dereglează permeabilitatea celulelor epiteliale, respirația celulară (cu acumularea produselor intermediare – acidul lactic, oxi- și cetoacizi), sinteza ATP, a proteinelor, nucleotidelor, se dezvoltă acidoza, lizozomele se distrug cu eliminarea fermenților hidrolitici. Ca rezultat apare dezorganizarea mecanismelor de transport ale ionilor (Na^+ , K^+ , Ca^{++} și altele), al metaboliților diferiți dintre citozol, mitocondrii și ribosomi, activarea glutationului, a acidului lipoic, etc. Procesele patologice sus - numite dereglează rezistența barierei mucocelulare și facilitează penetrarea mai facilă a Hp în mucoasa gastrică. În studiul prezentat a fost demonstrat un dezechilibru în sistemul antioxidant, cu creșterea catalazei și diminuarea SOD și a citohromoxidazei. Catalaza este un reprezentant al sistemului antioxidant de primă linie de apărare a organismului uman de formele active de oxigen. Acest ferment se localizează preferențial în peroxizomele celulare, ea dezintegrează

circa 44000 de molecule de H_2O_2 în secundă și are o viteză foarte înaltă. Ficatul este un organ cu activitate înaltă al catalazei [23]. SOD se referă la metalofermenții care se depistează în toate celulele care acumulează oxigen în organismul uman. SOD inactivează radicali liberi de oxigen activi, care apar în exces în reacțiile biologice [22]. Citohrom-oxidaza prezintă un ferment foarte important pentru respirația celulelor, inclusiv a neutrofilelor și a macrofagilor și se localizează în mitocondriile, ea conține ferum și porfirină și transportă electroni de la moleculele de citohrom la moleculele de oxigen. Formele active de oxigen în leucocitele neutrofile și în macrofagele participă în fagocitare activă a bacteriilor Hp în mucoasa gastrică. Oxigen, restabilit de citohrom-oxidază penetrează celula epitelială, fără acumularea formelor active de oxigen. La pacienții studiați a fost depistată diminuarea SOD și CO până la tratamentul antibacterian cu majorarea lor după eradicarea Hp.

La pacienții cu HCV C la apariția leziunilor mucoasei gastrice și a celei duodenale participă nu numai infecția cu Hp, stresul oxidativ, dar, posibil, și dezechilibrul în sistemul imun, cu creșterea imunoglobulinelor IgA, M, G și micșorarea limfocitelor T-tfc. Dereglări în răspunsul imun sunt dependente atât de prezența Hp în mucoasa gastrică, cât și de persistența virusului C în organismul pacientului. Afecțiunile mucoasei gastrice și ale celei duodenale în HCVC, de asemenea, sunt cauzate de dereglările de microcirculație, dezechilibrul hormonal (nivelul majorat de hormoni ACTH, cortizol, T_3 , T_4 , insulina). În acest proces joacă un rol parțial și refluxul duodenogastral depistat la 46,03% (29) de bolnavi.

Tratamentul antihelicobacterian, realizat la pacienții cu HCVC și cu patologie gastroduodenală, a normalizat parțial dereglări în sistemul POL/AO. În același timp, normalizarea completă a proceselor metabolice studiate nu a fost realizată, fapt ce reflectă patogeniza mai profundă și mai complicată a modificărilor depistate. Leziunile gastroduodenale la pacienții cu HCVC depinde nu numai de prezența Hp și de persistența virusului C, dar și de o cascadă de reacții patologice multiple. Tratamentul bolnavilor cu patologie hepatică asociată cu leziuni gastroduodenale necesită terapie complexă, care prevede nu numai eradicarea Hp, dar și tratarea procesului hepatic de bază. Pacienții cu boli hepatice asociate cu afecțiuni gastroduodenale trebuie să fie la evidența medicului de familie și a gastroenterologului în dinamica bolii. Aceasta problema necesită studierea ulterioare.

Concluzii

1. În hepatită cronică virală C destul de frecvent au fost depistate leziuni eroziv-ulceroase în zona gastroduodenală (74,60%) și mai rar gastrite cronice (25,40%) cu grad înalt de diseminare cu *Helicobacter pylori* în mucoasa gastrică.

2. La bolnavii cu hepatită cronică virală C au fost determinate dereglări în răspunsul imun (majorarea imunoglobulinelor IgA, M, G și micșorarea limfocitelor T-tfc).

3. La pacienții cu hepatită cronică virală C și cu patologie gastroduodenală a fost stabilită activarea sistemului de oxidare lipidică (majorarea dialdehidului malonic) și un dezechilibru în sistemul antioxidant (majorarea activității catalazei, diminuarea citohrom-oxidazei și a superoxidismutazei).

4. Tratamentul antihelicobacterian realizează eradicarea *Helicobacter pylori* la majoritatea pacienților, micșorează gradul de diseminare microbiană în mucoasa gastrică, diminuează activitatea aldehidei malonice și a catalazei, majorează

activitatea citohromoxidazei și a superoxidismutazei.

5. Afecțiunile gastrice și duodenale, depistate la pacienții cu hepatită cronică virală C, au mecanismele patogenetice complexe și depinde nu numai de infecția *Helicobacter pylori*, dar și de persistența virusului C, de dereglările imunologice, în sistemul antioxidant, de peroxidare lipidică etc..

Bibliografie

1. RASENACK, J. Viral Hepatitis Diagnostics // Freiburg, Germany, 2005, 32
2. MATSUMORI, A. Clinical practice of hepatitis myocardial diseases, nephritis and vasculitis associated with hepatitis virus. // Internal Medicine. Symposium on Clinical Aspects in Hepatitis Virus Infection, February 2001, 40 (2): 182-184
3. MUKHTAR ABDELALAH SACID AL-SHARGABI. Hepatita cronică C și funcția glandei tiroide. // Chișinău, 2004, 22
4. GOREA, G. Anticorpii antifosfolipidici în hepatitele cronice. // Autoreferat tezei de doctor în științe medicale, Chișinău, 2003, 22
5. ЦИММЕРМАН, ЯС. Гастродуоденальные эрозии: этиология, патогенез, диагностика, клиника, классификация, лечение. // Клиническая медицина, 3, 9-15
6. BIVOL, GA. Ulcerul gastric și duodenal. // Ghid practic al medicului de familie, Chișinău, 2003, 516-520
7. МАЕВ, ИВ. Современные представления о заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter Pylori*. // Терапевтический архив, 2006, 2, 10-15.
8. PELTEC, A., DUMBRAVA, V-T. Infecția *Helicobacter pylori*. // 156
9. ȚIBIRNĂ, I. Caracteristica clinică și sistemul de peroxidare lipidică și antioxidant în ulcerul gastric și duodenal. // Materialele conferinței științifico-practice, consacrate jubileului a 40 ani de activitate a Spitalului Clinic Municipal a1, Chișinău, 2001, 370-381
10. GAMMAROTA, G., CIANCI, R., GRILLO, RG., et al Relationship between gastric localization of hepatitis C virus and mucosa associated lymphoid tissue in *Helicobacter pylori* infection. // Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2002, October 37 (10), 1126-1132
11. ДУБИНИНА, ЕЕ., ЕФИМОВА, ЛФ., САФРОНОВА, ЛН., ГЕРОНИМУС, АЛ. Сравнительный анализ активности супероксидсмуазы и каталазы при хронической гипоксии. // Лабораторное дело, 1988, 8-16
12. ЧЕВАРИ, С., АНДЯЛ, Т., ШТРЕНГЕР, Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. // Лабораторное дело, 1991, 10, 9-13
13. ЧЕВАРИ, С., ЧАБА, И., СЕКЕЙ, ИП. Роль супероксидсмуазы в окислительных процессах клетки и метод определения в биологических материалах. // Лабораторное дело, 1985, 11, 678-680
14. FREID, R. Biochemic, 1975, 57, 657
15. КОРОЛЮК, МА., ИВАНОВА, ЛИ., МАЙОРОВА, ИТ., ТОКАРЕВ, ВК. Метод определения каталазы. // Лабораторное дело, 1988, 1, 16-19
16. MALFERHEINER, P., MEGRAUD, I., O'MORAIN C., et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. // The MAASTRICH 2 – 2000 Consensus Report, Aliment. Pharmacol. Ther., 2002, 16 167-180
17. LUPĂȘCO, IU. Interrelația funcției exo- și endocrine a pancreasului cu hepatita cronică. // Chișinău, 2000, 22
18. ЛАЗЕБНИК, ЛБ., ЦАРЕГОРОДЦЕВА, ТМ., СЕРОВА, ТИ., СОКОЛОВА ГН, и др. Антитела к *Helicobacter pylori* при болезнях желудка. // Терапевтический архив, 2006, 2, 15-19
19. WONG, BCG, YIN, G., BERG, DE., et al. Distribution of distinct vac A sag A and ice A. // Alleles in *Helicobacter pylori* in Hong Kong, *Helicobacter*, 2001, 6 (4), 317-324
20. RICC, I V., ZARRILLI, R., ROMANO, M. Voyage of *Helicobacter pylori* in human's stomach; odyssey of a bacterium. // Digestion, Liver Disease, 2002, 34 (1), 2-8
21. CREANGA, E. Studiarea heterogenității genomice a *Helicobacter pylori* în ulcerul gastroduodenal și considerații medicamentoase. // Autoreferat tezei de doctor în medicină, Chișinău, 2007, 22
22. PRYOR, WA. Free radicals and lipid peroxidation : what they are and how they got that way. // Frei B. Natural antioxidants in human health and disease, Orlando, Academic Press, 1994, 1-24
23. FREI, B., STOCKER, R., AMES, BN. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. // Proc. Nat. Acad.Sci., USA, 1988, 85, 9748-9752
24. DUMBRAVA, V-T. Bolile cronice difuze ale ficatului și diabetul zaharat (explorări clinice, de laborator și instrumentale), Chișinău, 1993, 72
25. ЛОБЗИН, ЮВ., ЖДАНОВ, КВ., ГУСЕВ, ДА., и др. Сопутствующие изменения в желудке и двенадцати-перстной кишке при хроническом гепатите С у лиц молодого возраста. // Клиническая медицина, 2004, 3, 42-25.